

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 911 032 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
28.04.1999 Patentblatt 1999/17

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 35/78**

(21) Anmeldenummer: **97118648.1**

(22) Anmeldetag: **27.10.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV RO SI**

(71) Anmelder: **Gergely, Gerhard, Dr.**  
**A-1053 Wien (AT)**

(72) Erfinder:  
• **Gergely, Gerhard, Dr.**  
**1053 Wien (AT)**

• **Gergely, Ingrid**  
**1053 Wien (AT)**  
• **Gergely, Thomas, Dr.**  
**1053 Wien (AT)**  
• **Gergely, Stefan, Dr.**  
**1053 Wien (AT)**

(74) Vertreter:  
**Büchel, Kurt F., Dr. et al**  
**Patentbüro Büchel & Partner AG**  
**Letzanaweg 25-27**  
**9495 Triesen (LI)**

### (54) Brausezubereitung mit Pflanzenextrakt

(57) Die Brausezubereitung in Form von Granulat oder einer Tablette enthält neben der Brausebasis wenigstens einen wasserlöslichen oder zumindest suspendierbaren Pflanzenextrakt, dessen Teilchen von wenigstens einer öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz überzogen sind. Im Überzug und/oder als weiterer Mischungsbestandteil kann wenigstens ein Emulgator und/oder wenigstens ein Anti-Schaummittel vorliegen, insbesondere als weiterer Mischungsbestandteil auf einem pharmazeutisch zulässigen Füllstoff als Träger aufgebracht. Die einzelnen Phasen werden derart hergestellt, dass der Pflanzenextrakt bzw. der Füllstoff - vorzugsweise in einem Granulator, insbesondere in einem Vakuumgranulator - erwärmt und mit einer Schmelze oder Lösung der öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz, bzw. wenigstens eines Emulgators und/oder wenigstens eines Anti-Schaummittels benetzt oder versetzt, anschliessend - vorzugsweise im Vakuum - getrocknet und auf die gewünschte Körnung gesiebt wird.

EP 0 911 032 A1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Brausezubereitung nach dem Oberbegriff des Anspruches 1. Pflanzenextrakte waren seit jeher eine beliebte Darreichungsform zur Prophylaxe und Therapie; sie gewinnen nicht zuletzt durch die zunehmende Aufklärung des Wirkmechanismus und der Struktur der wirksamen Inhaltsstoffe weiter an Bedeutung. Für erforderliche höhere Dosierungen ist der Instant-Tee bisher die wesentlichste Darreichungsform, die aber einige Nachteile hat, nämlich einerseits die unexakte Dosierung durch das Auflösen eines Tee- oder Esslöffels des Instant-Tees in Wasser, wobei die Füllmenge kaum exakt eingehalten werden kann; andererseits sind die - üblicherweise in Pulver- oder Granulatform vorliegenden - pflanzenextraktartigen Instant-Tees sehr hygroskopisch und ballen bzw. verklumpen im Behälter, nachdem dieser einige Male geöffnet wurde.

[0002] Um diese Nachteile zu vermeiden und um eine attraktive Darreichungsform zu finden, wurde die Verabreichung der Pflanzenextrakte in Form einer Brausetablette entwickelt. Dabei hat es sich aber gezeigt, dass speziell die sehr leicht wasserlöslichen Pflanzenextrakte, die meistens in einer - aus wässriger und/oder alkoholischer Lösung heraus sprühtrockneten - feinpulverigen Form vorliegen, die Auflösung der Brausetablette extrem verlangsamen. Dazu gehören u.a. Efeu- und Sabale-Trockenextrakte, Solidago-, Plantago-, Brennesselwurzel-, Brennesselblätter-, Birkenblätter-, Cynara- und Thymian-Extrakte, Extrakte von Johanniskraut, Harpagophytum, Gingko, sowie Ruscus (Extractum Ruscus aculeati). Das Verlangsamen der Auflösung entsteht dadurch, dass diese sehr leicht löslichen Pflanzenextrakte bei Zutritt von Wasser sehr schnell hochkonzentrierte, klebrige, schleimige Lösungen bilden, die den weiteren Wasserzutritt in das Innere der Tablette verhindern, wodurch eine rasche Auflösung behindert wird. Überdies werden auch Brauseteilchen, die den Zerfall und das Auflösen der Tablette bewirken sollen, von dieser Lösung umhüllt und damit ihre Reaktion mit dem Wasser unterbunden. Hinzu kommt noch, dass die meisten Pflanzenextrakte saponinhaltig sind und folglich ein extremes Schaumverhalten in der Brausetablette zeigen. Dadurch wird die Auflösung weiter gebremst, weil zwischen den Brauseteilchen schaumige, hochkonzentrierte Lösungen entstehen.

[0003] So resultieren z. B. beim Zufügen einer Dosis von 400 mg Solidagoextrakt zu einem Brausegranulat, das anschließend zu Tabletten verpreßt wird, beim Auflösen in Wasser Auflösezeiten von 15 bis 20 Minuten. Auch geringere Mengen, z.B. 65 mg eines Efeu-Trockenextraktes in einer Brausetablette, zeigen bei der Auflösung in 17°C warmem Wasser Auflösezeiten von 5 bis 7 Minuten und mehr. Dies entspricht nicht mehr den Anforderungen der Pharmakopöen, gemäss welcher die Auflösezeit von Brausetabletten in Wasser von 20°C weniger als 5 Minuten betragen soll.

[0004] Mit gängigen Massnahmen, wie z. B. durch das Zufügen von Anti-Schaummitteln, wie z. B. Simethicon oder Dimethicon, oder durch das Aufbringen des Anti-Schaummittels auf den getrockneten Pflanzenextrakt selbst, konnte nur eine geringfügige Verbesserung durch Verringerung des Schäumens erreicht werden, und - damit einhergehend - auch nur eine geringe Verkürzung der Auflösezeit der Brausetablette.

[0005] Auch eine Granulierung der Pflanzenextrakte mit dem Ziel, die Teilchen zu vergrössern und ihre Anzahl innerhalb der Brausetablette zu verringern, um so die Entstehung einer konzentrierten Lösung rund um die Pflanzenextrakt- und Brauseteilchen herum beim Auflösen der Tablette in Wasser zu verhindern, war nicht zielführend, da dann eben diese granulierten Teilchen extrem zusammenklebten und unerwünschte und keinesfalls schnelle Auflösungsseigenschaften zeigten.

[0006] Auch die Anbindung an eine schwer lösliche Substanz führte nicht zu einer schnellen Auflösezeit, da die Extrakte an der Oberfläche der schwer löslichen Substanz ebenfalls hochkonzentrierte Lösungen bildeten und somit diese Massnahme unwirksam machten.

[0007] Die Granulierung mit schwer löslichen Substanzen wiederum führte dazu, dass die Brausetablette mit Pflanzenextrakten zwar etwas schneller löslich wurde, jedoch die granulierten Teilchen sich nicht vollständig auflösen konnten und einen Rückstand bildeten.

[0008] Ziel der Erfindung war daher, eine galenische Zubereitung für leicht lösliche Pflanzenextrakte in Form einer Brausetablette zu schaffen, die eine Auflösezeit von unter 4 Minuten und eine signifikant reduzierte Schaumbildung aufweist.

[0009] Die Lösung dieser Aufgabenstellung und die Überwindung der zuvor erwähnten Probleme wurde überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruches 1 beschriebenen Massnahmen erstmalig möglich. Besondere Ausführungsformen und Weiterentwicklungen des Erfindungsgedankens sind in den Kennzeichen der abhängigen Ansprüche beschrieben.

[0010] Die Erfindung beruht darauf, den Pflanzenextrakt mit zumindest einer fettigen, öligen oder wachsartigen Substanz zu behandeln, insbesondere einen dünnen Überzugsfilm dieser Substanz oder Substanzen auf den Pflanzenextraktteilchen zu erzeugen, wobei dieser hydrophoben Extrakt-Phase mit fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen bevorzugt auch Emulgatoren zugesetzt werden. Die fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen können entweder in geschmolzenem Zustand oder aufgelöst in einem Lösungsmittel, in dem auch die Emulgatoren löslich sind, auf die Pflanzenextraktteilchen aufgebracht werden. Die auf diese Weise behandelten Pflanzenextrakte können dann - gegebenenfalls unter weiterem Emulgatorzusatz - einem Brausegranulat zugemischt und die Mischung zu Tabletten ver-

preßt werden. Man erhält Brausetabletten mit Pflanzenextrakten, die sich in Wasser bei 17°C innerhalb von 1 ½ bis 4 Minuten auflösen.

[0011] Durch die Behandlung mit den oben erwähnten Substanzen werden die Pflanzenextrakte in genügendem Masse hydrophob, um die Brausetablette bei der Auflösung in Wasser nicht zu verkleistern, so dass die Wirksamkeit der Brauseteilchen bei Zutritt von Wasser wunschgemäß zum Tragen kommt und dadurch eine schnelle Auflösung der Tablette ermöglicht wird. Durch den Kontakt mit dem Wasser entfalten die Brauseteilchen ihre Brauseaktivität und die Pflanzenextrakteilchen werden aus der Tablette - bedingt durch die hydrophobe Struktur - aufgrund des Brauseeffekts herausgeschleudert und lösen sich erst anschliessend auf. Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, der Phase mit den fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen geeignete Emulgatoren zuzusetzen, um entsprechende Suspensions-eigenschaften für diese Substanzen beim Auflösen der Brausetablette in Wasser zu erzielen.

[0012] Als fettige, ölige oder wachsartige Substanzen, die zur Oberflächenbehandlung der Pflanzenextrakteilchen geeignet sind, können insbesondere folgende Substanzen eingesetzt werden: Ester mittelkettiger, pflanzlicher Fettsäuren, wie z. B. Capryl- und Caprinsäure, mit Glycerin oder Propylenglycol, vorzugsweise Miglyol®-Neutralöle.

[0013] Als Fettkomponenten können weiters alle essbaren, tierischen und pflanzlichen Fette eingesetzt werden. Es sind dies vor allem Triglyceride, die im wesentlichen aus Gemischen von Glycerinestern höherer Fettsäuren, insbesondere pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, mit einer Kettenlänge von etwa 10 bis 22 C-Atomen, bestehen. Darunter fallen beispielsweise mikrokristalline Triglyceride und Glycerinester gesättigter, geradliniger und unverzweigter Fettsäuren, z.B. Glyceryl-Trimyristate, Glyceryl-Tripalmitate, Trimyristin, etc. Weitere geeignete Fettkomponenten sind z. B. Kokosfett, gehärtetes Kokosfett, hydrierte Rizinusöle, Tocopherolacetat, Ester höherer Fettsäuren wie z. B. Isopropylpalmitat, Polyethylenglykole, wie z.B. Carbowax®, wobei je nach Pflanzenextrakt Carbowax® 400 oder auch Carbowax® 6000 eingesetzt werden kann.

[0014] Die fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen werden in einer Menge von 0,5 bis 25 Gewichtsteilen, bevorzugt 0,8 - 19 Gewichtsteilen, bezogen auf 100 Gewichtsteile des leicht löslichen Pflanzenextraktes eingesetzt, wobei diese Substanzen wenigstens teilweise in der Pflanzenextrakt-Phase enthalten sind, aber auch zusätzlich als eigene Fettphase zum Brausegranulat zugefügt werden können. Dabei werden die Emulgatoren einerseits zusammen mit den fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen direkt auf den Pflanzenextrakt aufgebracht und gegebenenfalls andererseits in Form einer Phase zugefügt, wobei die Emulgatoren mit geeigneten Lösungsmitteln auf einen Träger aufgebracht werden, das Lösungsmittel abgedampft und diese Emulgatorphase zur Brausetablette zugemischt wird.

[0015] In Abhängigkeit von den eingesetzten fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen können verschiedenste Emulgatoren Verwendung finden. Empfehlenswert sind Phospholipide wie Lecithin, Metharin, Epikuron, weiters auch Polysorbate (Sorbitan-monolaurat, etc.) sowie ethoxylierte Glycerin-Fettsäureester (z.B. Tagate®), Zuckerester, Glycerin-Polyethylenglykol-Oxystearat (Cremophor RH 40), Macrogol-Glycerolrizinoleat oder auch Natriumstearyllactat. Es können auch Benetzungsmittel, wie Natriumdioctylsulfosuccinat oder Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden. Es können ein oder mehrere Emulgatoren in die Pflanzenextrakt-Phase eingearbeitet und/oder zusätzlich in einer weiteren Emulgator-Phase zur Endmischung für das pressfertige Granulat zugesetzt werden. Die Emulgatormenge beträgt zwischen 0,2 und 10, bevorzugt 0,3 - 8 Gewichtsteile bezogen auf 100 Gewichtsteile des eingesetzten, leicht löslichen Pflanzenextraktes, wobei auch einige Emulgatoren durch ihre ölige Eigenschaft die Wirksamkeit der fettigen Substanzen verstärken, bzw. einige Lipide auch Emulgator-Charakter haben, wie Propylenglycolstearat, Glycerinoleat, -laurat und -stearat..

[0016] Um die mit fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen behandelten Extrakte bei Bedarf besser fließfähig zu machen, kann ein feiner Füllstoff zugesetzt werden, der sich an die fettige Oberfläche anhängt und so das Zusammenballen der Wirkstoff-Phase verhindert. Dafür kommen alle gängigen pharmazeutischen Tablettenfüllstoffe in Frage, wie Zuckeralkohole, Mannitol, Sorbitol, weiters Maltodextrin, pulverisierte Saccharose, pulverisierte Lactose, Fructose, Glucose, etc. Diese Füllstoffe können direkt in die Pflanzenextrakt-Phase eingebracht werden (siehe Beispiel 1), oder die Pflanzenextrakt-Phase wird nach der Herstellung mit einem Füllstoff homogen vermischt und anschliessend zum Brausegranulat mit den restlichen Inhaltsstoffen, Aromen etc. zugemischt.

[0017] Z. B. nimmt Mannitol oder Sorbitol einen Teil der öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz sowie auch die Emulgatoren auf und verhindert das Zusammenklumpen der beschichteten Körner der Pflanzenextrakt-Phase. Im übrigen sind die erwähnten Füllstoffe auch als Träger für den bzw. die Emulgatoren, für das bzw. die Anti-Schaummittel, sowie für allfällige zusätzliche Mengen der öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz geeignet, insbesondere dann, wenn die Aufnahmefähigkeit der Pflanzenextrakteilchen für diese Substanzen an der Oberfläche nicht ausreicht, um den optimalen Effekt zu erzielen.

[0018] Die Herstellung der Pflanzenextrakt-Phase kann folgendermassen erfolgen: Die leicht löslichen Pflanzenextrakte werden auf 45 bis 60°C angewärmt; eine Lösung oder Schmelze der fettigen, öligen oder wachsartigen Substanzen - vorzugsweise mit einem oder mehreren Emulgatoren - wird aufgebracht. Diese Lösung lässt man gleichmässig unter Rühren verteilen und verdampft anschliessend das Lösungsmittel, bevorzugt mittels Vakuum. Vor dem Trocknen können noch die Füllstoffe zugesetzt werden.

[0019] Um die Schaumbildung zu verringern, muss in den meisten Fällen, jedoch nicht zwingend, ein Anti-Schaum-

mittel zugesetzt werden, das einerseits in die Fett-Emulgator-Phase eingebracht werden kann, andererseits aber auch als getrennte Phase zu einer Mischung des Brausegranulates und der Pflanzenextrakt-Phase zugesetzt werden kann, wobei das Anti-Schaummittel auf einen neutralen Hilfsbzw. Füllstoff aufgezogen wird. Zur Herstellung der Anti-Schaummittel-Phase wird das Anti-Schaummittel mittels eines Lösungsmittels oder einer wässrigen Suspension auf einen Füllstoff aufgezogen; das Lösungsmittel wird abgedampft, und diese Phase wird der Tablette zugefügt.

[0020] Die Menge des eingebrachten Anti-Schaummittels, bezogen auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes, kann zwischen 0 und 10 Gewichtsteilen betragen, d.h., dass bei gering saponinhaltigen, leicht löslichen Pflanzenextrakten in speziellen Fällen der Einsatz eines Anti-Schaummittels nicht erforderlich ist.

[0021] Es ist jedoch auch möglich, die ölige, fettige bzw. wachsartige Substanz, sowie die gegebenenfalls vorgesehenen Emulgatoren und/oder Anti-Schaummittel bereits der für die Herstellung des Pflanzenextraktes zur Sprühtrocknung vorgesehenen Lösung zuzusetzen.

[0022] Für die Herstellung der Brausebasis oder des Brausegranulates können alle gängigen Brausebestandteile Verwendung finden, wobei bevorzugt die Säurekomponente aus Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, bzw. aus deren Salzen, wie z. B. Mononatriumcitrat oder Mononatriumtartrat, besteht. Der Basenanteil der Brausebasis besteht zweckmässigerweise aus  $\text{CO}_2$ -abspaltenden Alkalibicarbonaten oder -carbonaten, wie Natrium- und/oder Kaliumhydrogencarbonat oder -carbonat, sowie teilweise, aber nicht ausschliesslich aus Erdalkalibicarbonaten, wie Calciumcarbonat und/oder Magnesiumcarbonat.

[0023] Als Zusatzstoffe und Hilfsstoffe können insbesondere Süsstoffe, wie Zucker, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Aspartam, Acesulfam, sowie Geschmacksstoffe oder andere galenische Füllstoffe, wie Zuckeralkohole, z. B. Mannitol und Sorbitol, sowie auch Maltodextrin, gegebenenfalls Saccharose, Fructose, Lactose, etc. Verwendung finden.

[0024] Die erfindungsgemäss hergestellte Pflanzenextrakt-Brausezubereitung zeichnet sich durch eine schnelle Auflösung in Wasser (Auflösezeit bei 17°C: 1 ½ bis 4 Minuten) und durch ein wesentlich verbessertes Schaumverhalten, d.h. nur geringes Schäumen, aus.

[0025] Die Erfindung wird im folgenden an Hand eines Beispiels näher erläutert. Weitere Beispiele für verschiedene Pflanzenextrakte werden in einer Tabelle zusammengefasst.

#### Beispiel 1: Efeuextrakt-Brausetablette

##### Herstellung der Efeuextrakt-Phase:

[0026] 65 Gewichtsteile Efeu-Trockenextrakt werden auf etwa 45 - 50°C aufgeheizt. Der Trockenextrakt wird mit einer Lösung aus 5 Gewichtsteilen Simethicon, 2 Gewichtsteilen Capryl-caprinsäure-Triglycerid (Miglyol 812®), 0,2 Gewichtsteilen Tagat® R40 (ethoxylierter Glycerinfettsäureester), in 1,7 Gewichtsteilen Butanon und 0,7 Gewichtsteilen Ethanol 96%ig behandelt. Diese Lösung lässt man unter Rühren auf den Efeu-Trockenextrakt verteilen und fügt vor dem Trocknen 100 Gewichtsteile Mannitol zu. Anschliessend wird das Produkt mittels Vakuum unter langsamem Rühren getrocknet und die Phase auf 0,5 mm gesiebt.

[0027] In diesem Falle wird sowohl die ölige Substanz als auch der Emulgator und das Anti-Schaummittel Simethicon in einem Schritt auf den Efeu-Trockenextrakt aufgebracht.

[0028] Das Brausegranulat wird mit folgenden Inhaltsstoffen und Mengen hergestellt: 1165 Gewichtsteile Zitronensäure kristallin, 250 Gewichtsteile Zitronensäure Pulver, 3 Gewichtsteile Saccharin-Natrium und 50 Gewichtsteile Natriumcyclamat wurden auf 60°C aufgeheizt und mit einer Lösung aus 5 Gewichtsteilen Natriumcitrat und 5,5 Gewichtsteilen Wasser befeuchtet. Anschliessend fügt man 897 Gewichtsteile Natriumhydrogencarbonat zu und lässt kontrolliert reagieren. Vor dem Trocknen setzt man 88 Gewichtsteile Natriumcarbonat zu und trocknet das Produkt anschliessend mittels Vakuum bei einer Temperatur von über 50°C bis auf 15 mbar.

[0029] Für das pressfertige Granulat werden 172,2 Gewichtsteile der Pflanzenextrakt-Phase mit 2458 Gewichtsteilen einer Brausebasis sowie 200 Gewichtsteilen Sorbitol, 298 Gewichtsteilen Mannitol und mit 60 Gewichtsteilen Aroma sowie 210 Gewichtsteilen Maltodextrin vermischt und zu Tabletten von 3,4 g verpreßt. Für die Aromatisierung kann statt des Maltodextrin auch ein Fruchtpulver in der Grössenordnung von 250 bis 270 Gewichtsteilen zugesetzt werden.

[0030] Das Produkt zeigt eine geringe Schaumbildung und eine Auflöszeit von 2 ½ bis maximal 3 Minuten, wobei eine vergleichbare Brausetablette ohne behandelten Pflanzenextrakt eine Auflöszeit von 5 bis 7 Minuten zeigt.

[0031] Die Beispiele 2 bis 17 mit weiteren leicht löslichen Pflanzenextrakten sind in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 4 angeführt, wobei die Herstellung im wesentlichen der Herstellung des Beispiels 1 entspricht.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	2	3	4	5
	Efeu	Birkenblätter	Cynara	Thymian
Brausebasis	73.60	63.80	84.79	73.63
Wirkstoffphase				
Wirkstoff	1.99	11.80	14.62	8.57
Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:				
Isopropylpalmitat			0.46	
Macrogolglycerolrizinoleat				0.57
Capryl-Caprinsäure Triglycerid (Miglyol®)	0.06			
Polyethylenglykol (Carbowax)		0.78		
Gew. % auf Wirkstoff bezogen	3,02	6,61	3,15	6,65
Emulgatoren: Sorbitanmonolaurat			0.05	
Polyoxyethylenglycerol Fettsäureester (Tagat®)	0.01			
Sojalecithin + Mono- und Diglyceride (Metarin®)		0.10		0.09
Gew. % auf Wirkstoff bezogen	0,50	0,85	0,34	1,05
Antischaummittel: Simethicon	0.15			
Gew. % auf Wirkstoff bezogen	7,54			
Füllstoff: Mannitol	2.99	9.44		5.71
Zumischung				
Emulgatorphase Magnesiumstearat			0.09	
Mannitol		5.1		5.60
Docusat-Natrium		0.10		0.11
EmulgatorGew. % auf Wirkstoff bezogen		0,85	0,62	1,28
Antischaumphase Mannitol		5.21		5.68
Simethicon		0.02		0.03
Antischaummittel:Gew. % auf Wirkstoff bezogen		0,17		0,35
Füllstoffe Mannitol	8.93			
Sorbitol	5.99	3.64		
Maltodextrin	6.29			
Summe	100	100	100	100
Gesamt (Gew.% auf Wirkstoff bezogen)				
Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:	3,02	6,61	3,15	6,65
Emulgator:	0,50	1,70	0,96	2,33
Antischaummittel:	7,54	0,17		0,35
Tablettengewicht [mg]	3340	1850	3480	3500
Auflöszeit [sec]	120	140	140	100

Tabelle 2

Beispiel Nr.	6	7	8	9
	Plantago	Plantago	Fol.Urticae	Rad.Urticae
<b>Brausebasis</b>	76.63	68.88	61.75	86.89
<b>Wirkstoffphase</b>				
<b>Wirkstoff</b>	19.53	20.87	10.93	10.00
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>				
Isopropylpalmitat	0.51			0.07
Macrogolglycerolrizinoleat	0.11		0.82	
Tocopherolacetat		3.91		
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	3.17	18.74	7.50	0.70
<b>Emulgatoren:</b> Sorbitanmonolaurat				0.02
Sojalecithin			0.11	
+ Mono- & Diglyceride (Metarin®)			1.01	0.20
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>				
<b>Füllstoff:</b> Mannitol			10.00	
Aerosil	0.20			
<b>Zumischung</b>				
<b>Fettige/Ölige/Wachsige Phase</b>				
Macrogolglycerolrizinoleat	0.01			0.01
<b>Träger:</b> Mannitol	1.46			1.47
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	0.05			0.10
<b>Emulgatorphase</b>				
Magnesiumstearat	0.08	0.06		0.06
Docusat-Natrium		0.06	0.06	
<b>Träger:</b> Mannitol		3.07	2.67	
<b>Emulgator: Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	0.41	0.57	0.55	0.60
<b>Antischaumphase</b> Simethicon	0.01	0.01	0.14	0.01
<b>Träger:</b> Mannitol	1.46	3.13	13.52	1.47
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	0.05	0.05	1.28	0.10
<b>Summe</b>	100	100	100	100
<b>Gesamt (Gew. % auf Wirkstoff bezogen)</b>				
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>	3.22	18.74	7.50	0.80
<b>Emulgator</b>	0.41	0.57	1.56	0.80
<b>Antischaummittel:</b>	0.05	0.05	1.28	0.10
	100	100	100	100
<b>Tablettengewicht [mg]</b>	3410	3110	3660	3400
<b>Auflöszeit [sec]</b>	110	120	100	100

Tabelle 3

Beispiel Nr.	10	11	12	13
	Solidago	Solidago	Solidago	Solidago
<b>Brausebasis</b>	71.38	71.38	71.37	70.00
<b>Wirkstoffphase</b>				
<b>Wirkstoff</b>	13.05	13.05	13.05	12.80
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>				
Capryl-Caprinsäure Triglycerid (Miglyol®)	0.53	0.53	0.53	1.15
Kokosfett gehärtet			0.18	0.29
Myristinsäuretriglycerid (Dynasan®)		0.18		
Hydriertes Rizinusöl (Cutina®)	0.18			
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	5.44	5.44	5.44	11.25
<b>Emulgatoren</b>				
Polyoxyethylenglycerol Fettsäureester (Tagat®)	0.18		0.18	0.29
Sojalecithin		0.18		
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat (Tween®)			0.01	
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	1.38	1.38	1.46	2.27
<b>Antischaummittel:</b> Simethicon				0.17
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>				1.33
<b>Füllstoff:</b> Lactose	11.75	11.75	11.75	5.76
<b>Zumischung</b>				
<b>Füllstoffe</b> Sorbitol				6.66
Natriumsulfat	2.94	2.94	2.94	2.88
<b>Summe</b>	100	100	100	100
<b>Gesamt (Gew. % auf Wirkstoff bezogen)</b>				
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>	5.44	5.44	5.44	11.25
<b>Emulgato:r</b>	1.38	1.38	1.46	2.27
<b>Antischaummittel:</b>				1.33
<b>Tablettengewicht [mg]</b>	3503	3503	3503	3340
<b>Auflöszeit [sec]</b>	210	210	220	165

Tabelle 4

Beispiel	14	15	16	17
	Solidago	Solidago	Solidago	Solidago
<b>Brausebasis</b>	70.20	56.36	82.18	53.67
<b>Wirkstoffphase</b>				
<b>Wirkstoff</b>	12.83	10.30	12.58	12.80
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>				
Isopropylpalmitat			0.69	
Capryl-Caprinsäure Triglycerid (Miglyol®)		0.70		0.87
Kokosfett ungehärtet	0.29			
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	2.26	6.80	5.48	6.80
<b>Emulgatoren:</b>				
Sorbitanmonostearat			0.07	
Sorbitanmonoisostearat		0.05		
Natriumstearoyllactat			0.01	
Polyoxyethylenglycerol Fettsäureester/Tagat®	0.29			0.87
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	2.26	0.49	0.64	6.80
<b>Antischaummittel:</b>				
Simethicon	0.17	0.19	0.14	
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>	1.33	1.84	1.11	
<b>Füllstoff:</b>				
Lactose	5.78	4.64		8.67
Sorbitol		0.23		
<b>Zumischung</b>				
<b>Fettig/Ölige/Wachsige Phase</b>				
Macrogolglycerolrhizinoleat			0.04	
<b>Träger:</b>				
Mannitol			4.21	
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>			0.34	
<b>Emulgator:</b>				
Magnesiumstearat			0.09	
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>			0.72	
<b>Antischaumphase</b>				
Simethicon		0.12		0.12
<b>Träger:</b>				
Mannitol		11.48		14.33
<b>Antischaummittel:</b>				
<b>Gew. % auf Wirkstoff bezogen</b>		1.17		0.94
<b>Füllstoffe</b>				
Mannitol		8.12		
Sorbitol	7.54			5.78
Lactose		7.82		
Natriumsulfat	2.89			2.89
<b>Summe</b>	100	100	100	
<b>Gesamt (Gew. % auf Wirkstoff bezogen)</b>				
<b>Fettig/Ölige/Wachsartige Substanz:</b>	2.26	6.80	5.82	6.80
<b>Emulgator</b>	2.26	0.49	1.36	6.80
<b>Antischaummittel:</b>	1.33	3.01	1.11	0.94
<b>Tablettengewicht [mg]</b>	3460	4310	3533	3504
<b>Auflöszeit [sec]</b>	230	115	145	150

[0032] Solidago- und Birkenblätterextrakte sind beide stark saponinhaltig, erfordern aber trotzdem eine unterschiedliche Fett- und Emulgator-Phase. Während bei den Birkenblättern vorzugsweise Carbowax 400 als fettige Substanz und Metharin (ein Phospholipid) als Emulgator eingesetzt werden, haben beim Solidagoextrakt Miglyol als fettige Sub-



stanz und Sorbitan-Mono-Isostearat als Emulgator die besten Ergebnisse gezeigt. Bei diesen Beispielen kommen neben der Schaumbildung auch die Auflösungseigenschaften zum Tragen, d.h. beim Birkenblätterextrakt steht vorrangig die Schaumbekämpfung im Vordergrund, da die Birkenblätterextrakte die Auflöszeit nicht in dem starken Masse verlängert haben, wie es beim Solidago der Fall ist. Beim Solidagoextrakt steht neben der Schaumbekämpfung primär die Verkürzung der Auflöszeit von nahezu 20 Minuten auf unter 4 Minuten im Vordergrund, was durch die beschriebene Massnahme bewirkt werden konnte. Fast jeder Extrakt besitzt - bedingt durch die jeweilige Vielzahl von Inhaltsstoffen - ein ganz eigenes Verhalten, so dass das Optimum auf Basis der gegebenen Informationen jeweils eingestellt werden muss.

[0033] Brausetabletten, die nicht erfindungsgemäss behandelt bzw. hergestellt wurden, beginnen im Wasser an der Oberfläche anfangs zu brausen; der Brauseeffekt und damit die Auflösung werden aber zunehmend durch die Bildung einer hochkonzentrierten, klebrig-schleimigen Lösung zwischen den Brausegranulaten gebremst. Damit wird der weitere Zutritt von Wasser in den Kern der Brausetablette verhindert, sodass dieser trocken bleibt und die Auflösung entsprechend langsam erfolgt.

#### 15 Patentansprüche

1. Brausezubereitung in Form von Granulat oder einer Tablette, enthaltend wenigstens einen wasserlöslichen oder zumindest suspendierbaren Pflanzenextrakt und eine Brausebasis aus wenigstens einer festen, essbaren, organischen Säure und wenigstens einem Alkali- und/oder Erdalkalikarbonat bzw. -hydrogenkarbonat, dadurch gekennzeichnet, dass die Pflanzenextrakteilchen wenigstens eine ölige, fettige oder wachsartige Substanz enthalten, vorzugsweise von ihr überzogen sind.
2. Brausezubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Pflanzenextrakt wenigstens von einer der Pflanzen bzw. Pflanzenteile aus der Gruppe Efeu, Sabale, Solidago, Plantago, Brennesselwurzel, Brennesselblätter, Birkenblätter, Cynara, Thymian, Johanniskraut, Harpagophytum, Ginkgo und Ruscus aculeatus stammt.
3. Brausezubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die ölige, fettige oder wachsartige Substanz wenigstens eine Substanz aus der Gruppe bestehend aus Neutralölen, wie Glycerin bzw. Propylenglykolestern der Capryl- und Caprinsäure; essbaren, tierischen oder pflanzlichen Fetten, insbesondere mikrokristallinen Triglyceriden und Glycerinestern gesättigter, geradzahiger und unverzweigter höherer Fettsäuren, etwa der Grössenordnung C<sub>10</sub> - C<sub>22</sub>; gehärtetem Kokosfett; hydriertem Rizinusöl; Tocopherolacetat; Estern höherer Fettsäuren, wie z. B. Isopropylpalmitat; und Polyethylenglykolen umfasst und bevorzugt in einer Menge von 0,5 - 25, insbesondere von 0,8 - 19 Gewichtsteilen (auf 100 Gewichtsteile Pflanzenextrakt bezogen) vorliegt.
4. Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem - bevorzugt 0,05 bis 0,5, insbesondere 0,1 - 0,4 Gewichtsteile - auf 100 Gewichtsteile Pflanzenextrakt bezogen - der öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz, vorzugsweise auf einem Träger, in Mischung mit den anderen Bestandteilen enthält.
5. Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem - bevorzugt 0,2 - 10, insbesondere 0,3 - 8 Gewichtsteile (auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes bezogen) - eines Emulgators enthält, insbesondere wenigstens eine Substanz aus der Gruppe von Phospholipiden, Polysorbaten, ethoxilierten Glycerinfettsäureestern, Zuckerestern, Glycerin-Polyethylenglykol-Oxystearaten, Macrogol-Glycero-Rizinoleat, Natriumstearylactat und Lipid-Emulgatoren, wie insbesondere Propylenglycolstearat, Glycerinoleat, -laurat und -stearat.
6. Brausezubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Emulgator wenigstens teilweise in dem Überzug enthalten ist, bzw. die allenfalls restliche Emulgatormenge auf einem Träger in einer Menge von 0,3 - 3,0, insbesondere 0,4 - 1,5 Gewichtsteilen (auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes bezogen) aufgebracht und mit den anderen Bestandteilen gemischt vorliegt.
7. Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmenge der öligen, fettartigen oder wachsartigen Substanz einschliesslich allfälliger Emulgatoren 0,5 - 35, insbesondere 1,0 - 27 Gewichtsteile (auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes bezogen) beträgt.
8. Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem - bevorzugt 0,05 - 10, insbesondere 0,6 - 3,0 Gewichtsteile (auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes bezogen) - eines Anti-Schaummittels enthält, insbesondere Dimethicon oder Simethicon.

9. Brausezubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Anti-Schaummittel im Überzug enthalten und/oder auf einem Träger - insbesondere in einer Menge von etwa 0.06 - 1.5 Gewichtsteilen (auf 100 Gewichtsteile des Pflanzenextraktes bezogen) - aufgebracht mit den anderen Bestandteilen gemischt vorliegt.
- 5 10. Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem wenigstens einen Zusatz- und/oder Hilfsstoff aus der Gruppe pharmazeutisch zulässiger Füllstoffe, wie Zucker; Zuckeralkohole, Hydrokolloide, Aromastoffe, künstliche Süsstoffe und Tenside enthält.
- 10 11. Verfahren zur Herstellung einer Pflanzenextrakt Phase für eine Brausezubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Pflanzenextrakt - vorzugsweise in einem Granulator, insbesondere in einem Vakuumgranulator - erwärmt und mit einer Schmelze oder Lösung der öl-gen, fettigen oder wachsartigen Substanz benetzt oder versetzt, anschliessend - vorzugsweise im Vakuum - getrocknet und auf die gewünschte Körnung gesiebt wird.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Schmelze bzw. Lösung wenigstens ein Emulgator und/oder wenigstens ein Antischaummittel zugesetzt wird.
- 20 13. Verfahren zur Herstellung einer Füllstoff-Phase für eine Brausezubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein pharmazeutisch zulässiger Füllstoff erwärmt und - vorzugsweise in einem Granulator, insbesondere einem Vakuumgranulator - mit einer Schmelze oder Lösung der öligen, fettigen oder wachsartigen Substanz und/oder wenigstens eines Emulgators und/oder wenigstens eines Anti-Schaummittels benetzt oder versetzt, anschliessend - vorzugsweise im Vakuum - getrocknet und auf die gewünschte Körnung gesiebt wird.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 11 8648

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	WO 90 03179 A (G. STEPHAN, DE) * Ansprüche * * Beispiele *	1-13	A61K35/78
A	DATABASE WPI Week 9739 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-424658 '39! XP002060147 * Zusammenfassung * & WO 97 29642 A (E. MAS CRIADO, ES) 21. August 1997	1-13	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 31. März 1998	Prüfer Scarponi, U
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03/82 (P/4C03)